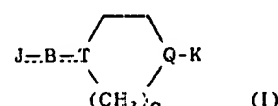


<p>90-242933/32 B05 EISA 22.12.88 EISAI KK 22.12.88-JP-324620 (29.06.90) A61k-31/40 C07d-207/09 C07d-211/08 C07d-295/10 C07d-401 C07d-405/12 C07d-413/06 C07d-471/04 Cyclic amine deriv. compsn. - for treatment of prophylaxis of senile dementia, cerebral apoplexy, cerebral atherosclerosis, etc. C90-105187</p>	<p>B/6-D2, 6-D6, 7-H, 9-D1, 9-D2, 10-A10, 10-A11B, 10-A12C, 10-B2A, 10-B2B, 10-B4, 10-D1, 10-D3, 10-E4B, 10-E4D, 10-E2, 10-H1, 10-J2, 12-C10, 12-G4A, 12-H3)</p>
<p>A composition for treatment or prophylaxis of diseases by stimulating choline acetyltransferase contains a cyclic amine deriv. of formula (I) or its salt as an active ingredient.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>J = (a) a substd. or unsubstd. group selected from (1) phenyl, (2) pyridyl, (3) pyrazyl, (4) quinolyl, (5) cyclohexyl, (6) quinoxalyl and (7) furyl; (b) a monovalent or divalent group selected from (1) indanyl, (2) indenyl, (3) indenonyl, (4) indanedionyl, (5) tetralonyl, (6) benzsuberonyl, (7) indanonyl, (8) indanolyl and (9) PhCOCHMe-, where (1)-(9) may be substd. on</p>	<p>the benzene ring; (c) a monovalent group derived from cyclic amide cpds.; (d) lower alkyl; or (e) R₁-CH=CH-; R₁ = H or lower alkoxy carbonyl; B = -(CHR₂)_n-, -CO(CHR₂)_n-, -NR₃(CHR₂)_n-, -CONR₄(CHR₂)_n-, -CH=CH-(CHR₂)_n-, -OCOOC(CHR₂)_n-, -OCOHC(CHR₂)_n-, -NHCO(CHR₂)_n-, -CH₂CONH(CHR₂)_n-, -CHOH(CHR₂)_n-, -(CH₂)₂CONH(CHR₂)_n-, =(CH-CH=CH)_n-, =CH-(CH₂)_n-, =CH-CH=CH-, -COCH=CH-CH₂-, -COCH₂CHOHCH₂-, -CH(CH₃)CONHCH₂-, -CH=CH-CONH-(CH₂)₂-, -NH-, -O-, -S-, dialkylaminoalkylcarbonyl or lower alkoxy carbonyl; n = 0-10; R₂ = H or methyl; R₃ = H, lower alkyl, acyl, lower alkylsulphonyl, opt. substd. phenyl or benzyl; R₄ = H, lower alkyl or phenyl; b = integer of 1-3; c = integer of 0-10;</p>

JP2169569-A

T = N or C;
Q = N, C or $\text{N} \rightarrow \text{O}$;
K = opt. substd. phenyl; arylalkyl where the benzene ring may be substd.; cinnamyl where the benzene ring may be substd.; lower alkyl; pyridylmethyl; cycloalkyl-alkyl; adamantylmethyl; furylmethyl; cycloalkyl; lower alkoxy carbonyl; or acyl;

q = 1-3;
--- = a single or double bond.

USE (Claimed)

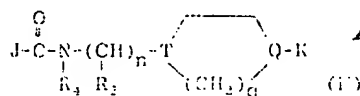
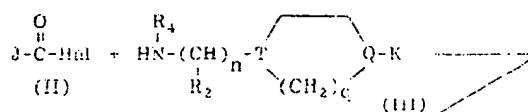
The composition is useful for treatment or prophylaxis of senile dementia, esp. Alzheimer type dementia, cerebral apoplexy (cerebral haemorrhage, cerebral infarction), cerebral atherosclerosis, traumatic cerebral damage, post cerebral edema or cerebral palsy, since (I) can stimulate choline acetyltransferase activity.

The composition can take the form of injections, suppositories, tablets or capsules. The daily dose of (I) is 0.1-300 (pref. 1-100) mg for adults.

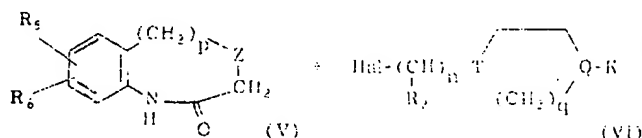
PREPARATION

Typical methods are as follows:

(1)

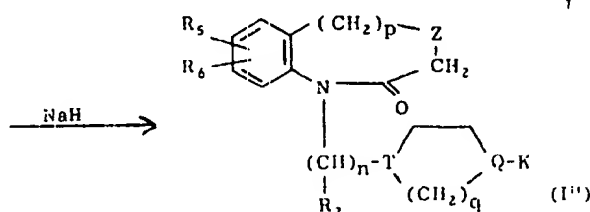


(2)



JP2169569-A-1

90-242933/32

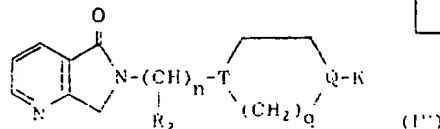
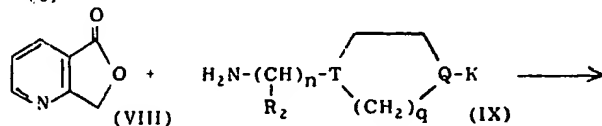


R₅ and R₆ each = H, lower alkyl, lower alkoxy or halogen;
p = 1, 2 or 3;

Z = -CH₂- or -NR₇-;

R₇ = H or lower alkyl.

(3)



EXAMPLE

1-Benzyl-4-[2-[[1-(indanon)-2-ylidene]]ethyl]piperidine (0.37 g.) was dissolved in methanol (10 ml) and 5% rhodium-C (0.1 g.) was added. The mixt. was hydrogenated at room temp. for 24 hours and filtered. The filtrate was concentrated and chromatographed on a column of silica gel with methylene chloride-methanol (200:1).

The eluate was concentrated and the residue was dissolved in methylene chloride. The soln. was treated with 10% HCl-ethyl acetate and concentrated. The resultant crystals were recrystd. from methanol-isopropyl ether to give 1-benzyl-4-[2-[[1-(indanon-2-yl)]ethyl]piperidine hydrochloride (0.33 g.), yield 80%, m.pt. 224-225°C. (54ppw33DAHDwgNa0/0).

JP2169569-A/2

Bibliographic Fields**Document Identity**

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

特許公報(B2)

(11)【特許番号】

第2777159号

(45)【発行日】

平成10年(1998)7月16日

(43)【公開日】

平成2年(1990)6月29日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Japanese Patent Publication (B2)

(11) [Patent Number]

second 777159*

(45) [Issue Date]

1998 (1998) July 16*

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1990 (1990) June 29*

Filing

(24)【登録日】

平成10年(1998)5月1日

(21)【出願番号】

特願昭63-324620

(22)【出願日】

昭和63年(1988)12月22日

【審査請求日】

平成7年(1995)12月22日

(24) [Registration Date]

1998 (1998) May 1 day

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Sho 63- 324620

(22) [Application Date]

1988 (1988) December 22*

[Date of Request for Examination]

1995 (1995) December 22*

Public Availability

(45)【発行日】

平成10年(1998)7月16日

(43)【公開日】

平成2年(1990)6月29日

(45) [Issue Date]

1998 (1998) July 16*

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1990 (1990) June 29*

Technical

(54)【発明の名称】

環状アミン誘導体を含有する医薬

(51)【国際特許分類第6版】

A61K 31/445 AED

AAN

C07D211/32

【FI】

(54) [Title of Invention]

**PHARMACEUTICAL WHICH CONTAINS CYCLIC
AMINE DERIVATIVE**

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

A61K 31/445 AED

AAN

C07D211/32

[FI]

A61K 31/445 AED

AAN

C07D211/32

【請求項の数】

1

【全頁数】

8

(56)【参考文献】

【文献】

特開 平7-252216(JP, A)

【文献】

特許2578475(JP, B2)

(58)【調査した分野】

(Int. Cl. 6, DB名)C07D 211/32CAREGISTR
Y(STN)

(65)【公開番号】

特開平2-169569

Parties**Assignees**

(73)【特許権者】

【識別番号】

999999999

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

【住所又は居所】

東京都文京区小石川4丁目6番10号

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

杉本 八郎

【住所又は居所】

茨城県牛久市柏田町3073-13

(72)【発明者】

【氏名】

土屋 裕

A61K 31/445 AED

AAN

C07D211/32

[Number of Claims]

1

[Number of Pages in Document]

8

(56) [Cited Reference(s)]

[Literature]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 7- 252216 (JP,A)

[Literature]

patent 2578475 (JP,B2)

(58) [Field of Search]

(International Class 6,DB*) C07D 211/32CAREGISTRY
(STN)

(65) [Publication Number of Unexamined Application (A)]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 169569

(73) [Patent Rights Holder]

[Identification Number]

999999999

[Name]

EISAI CO. LTD. (DB 69-054-9845)

[Address]

Tokyo Bunkyo-ku Koishikawa 4-6-10

(72) [Inventor]

[Name]

Sugimoto Hachiro

[Address]

Ibaraki Prefecture Ushiku City Kashiwada-cho 3073*13

(72) [Inventor]

[Name]

Tsuchiya Yutaka

【住所又は居所】

茨城県牛久市栄町2—35—16

(72)【発明者】

【氏名】

日暮 邦造

【住所又は居所】

茨城県つくば市春日4—19—13 エーザイ紫
山寮

(72)【発明者】

【氏名】

苅部 則夫

【住所又は居所】

茨城県つくば市春日4—19—13 エーザイ紫
山寮

(72)【発明者】

【氏名】

飯村 洋一

【住所又は居所】

茨城県つくば市天久保2—23—5 メゾン学園1
03

(72)【発明者】

【氏名】

佐々木 淳

【住所又は居所】

茨城県つくば市春日4—19—13 エーザイ紫
山寮

(72)【発明者】

【氏名】

山西 嘉晴

【住所又は居所】

茨城県竜ヶ崎市松葉3—2—4

(72)【発明者】

【氏名】

小倉 博雄

【住所又は居所】

茨城県土浦市永国1115—6

[Address]

Ibaraki Prefecture Ushiku City Sakae-cho 2- 35*16

(72) [Inventor]

[Name]

Higurashi **

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Kasuga 4- 19*13 Eisai Co.
Ltd. (DB 69-054-9845) violet crest dormitory

(72) [Inventor]

[Name]

** Norio

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Kasuga 4- 19*13 Eisai Co.
Ltd. (DB 69-054-9845) violet crest dormitory

(72) [Inventor]

[Name]

Iimura Yoichi

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Amakubo 2- 23*5 Maison
Gakuen 103

(72) [Inventor]

[Name]

Sasaki Atsushi

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Kasuga 4- 19*13 Eisai Co.
Ltd. (DB 69-054-9845) violet crest dormitory

(72) [Inventor]

[Name]

Yamanishi Yoshiharu

[Address]

Ibaraki Prefecture Ryugasaki City pine leaf 3- 2- 4

(72) [Inventor]

[Name]

Ogura *male

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsuchiura City Nagakuni 1115*6

(72)【発明者】

【氏名】

荒木 伸

【住所又は居所】

茨城県つくば市竹園2—11—6 柏マンション4
01号

(72)【発明者】

【氏名】

小笹 貴史

【住所又は居所】

茨城県つくば市吾妻4—14—5 ヴィラ・エスポ
ワール206号

(72)【発明者】

【氏名】

窪田 篤彦

【住所又は居所】

茨城県つくば市並木4—15—1 ニューライフ並
木406

(72)【発明者】

【氏名】

小笹 美智子

【住所又は居所】

茨城県つくば市吾妻4—14—5 ヴィラ・エスポ
ワール206号

(72)【発明者】

【氏名】

山津 清賢

【住所又は居所】

神奈川県鎌倉市今泉台7—23—7

Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

古谷 馨

【審査官】

富永 保

(72) [Inventor]

[Name]

Araki *

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Takezono 2- 11*6
apartment 401

(72) [Inventor]

[Name]

Kozasa Takashi

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Azuma 4- 14*5 [vaira] *
[esupowaaru] 206*

(72) [Inventor]

[Name]

Kubota Atsuhiko

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Namiki 4- 15*1 new life
Namiki 406

(72) [Inventor]

[Name]

Kozasa Michiko

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Azuma 4- 14*5 [vaira] *
[esupowaaru] 206*

(72) [Inventor]

[Name]

Yamatsu *Minoru

[Address]

Kanagawa Prefecture Kamakura City Imaizumi table 7*23*7

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Furuya Kaoru

[Examiner]

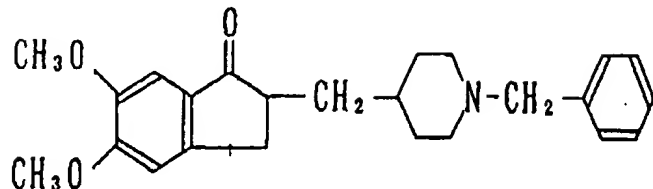
Tominaga *

Claims

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の構造式



で表される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする、疾患の治療・予防用コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活剤(ただし、以下の疾患を対象とする賦活剤を除く)。

各種老人性痴呆症;特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中(脳出血、脳梗塞)、脳動脈硬化症、頭部外傷などに伴う脳血管障害;脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚-妄想状態、行動異常、ハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発性異常症。

Specification

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、新規環状アミン誘導体を有効成分とする医薬に関する。

【発明に至る背景及び従来技術】

最近コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性低下に基づく疾患が注目されている。

そこで本発明者らは、このコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)賦活作用を有する化合物について長年にわたって鋭意研究を重ねてきた。

その結果、後で述べる構造式(I)で示される環状アミン誘導体が、所期の目的を達することが可能であることを見出した。

具体的には下記の構造式(I)で表される本発明化合物は、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)賦活作用を有し、脳内のアセチルコリンを増量すること、及び安全性が高いという大

(57)[Claim(s)]

[Claim 1]

Following structural formula

So cyclic amine derivative which is displayed or pharmacologically acceptable salt is designated as the active ingredient, choline acetyl transferase activator for treatment and prevention of disorder (However, activator which designates disorder below as object is excluded).

Various senile dementia; especially Alzheimer type senile dementia, apoplectic stroke (cerebral hemorrhage, cerebral infarction), attention decrease, language disorder, desire decrease and emotion disorder, description inscription disorder, hallucination -delusion state, conduct fault, Huntington's corea, Pick's disease, late occurrence abnormality, which accompany cerebral blood vessel disorder, encephalitis sequela and brain characteristic paralysis etc which accompany brain arteriosclerosis, head trauma etc

[Description of the Invention]

[Industrial Area of Application]

this invention regards pharmaceutical which designates novel cyclic amine derivative as active ingredient.

{background and Prior Art which reach to invention}

disorder which recently is based on choline acetyl transferase (ChAT) activity decrease is observed.

these inventors repeated diligent research then over long year concerning compound which possesses this choline acetyl transferase (ChAT) activation action.

As a result, cyclic amine derivative which is shown with structural formula (I) which is expressed afterwards, anticipated objective discovered fact that it is possible to reach.

the compound of this invention which is displayed concretely with below-mentioned structural formula (I) has choline acetyl transferase (ChAT) activation action which is superior, increased weight does the acetyl choline inside brain, we

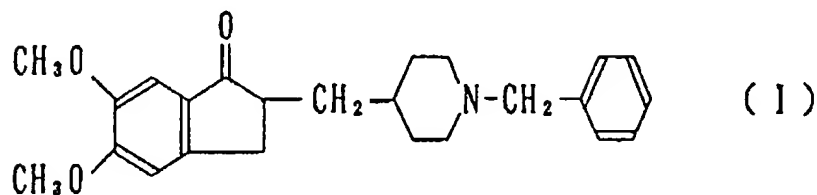
きな特徴を有しており、本発明の価値は極めて高い。

本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼの賦活作用に基づいて見出されたもので、従って中枢性コリン機能、即ち神経伝達物質としてのアセチルコリンの生体内の欠乏が原因とされる種々の疾患(ただし、各種老人性痴呆症;特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中(脳出血、脳梗塞)、脳動脈硬化症、頭部外傷などに伴う脳血管障害;脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚-妄想状態、行動異常、ハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発性異常症を除く)の治療・予防に有効である。

従って、本発明の目的は、医薬としてとりわけ中枢神経系の疾患(ただし、各種老人性痴呆症;特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中(脳出血、脳梗塞)、脳動脈硬化症、頭部外傷などに伴う脳血管障害;脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚-妄想状態、行動異常、ハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発性異常症を除く)の治療・予防に有効な新規環状アミン誘導体を提供すること、この新規環状アミン誘導体の製造方法を提供すること、及びそれを有効成分とする医薬を提供することである。

[発明の構成及び効果]

本発明の目的化合物は、次の構造式(I)で表される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩である。



本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、磷酸塩などの無機酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンス

have possessed large feature that, and safety is high, value of this invention quite is high.

the compound of this invention being something which is discovered on basis of the activation action of choline acetyl transferase , makes cause is effective to treatment and prevention of various disorder (However, various senile dementia ; especially Alzheimer type senile dementia , apoplectic stroke (cerebral hemorrhage , cerebral infarction), attention decrease, language disorder , desire decrease and emotion disorder , description inscription disorder , hallucination -delusion state , conduct fault , Huntington's corea , Pick's disease , late occurrence abnormality which accompany cerebral blood vessel disorder ;encephalitis sequela and the brain characteristic paralysis etc which accompany brain arteriosclerosis , head trauma etc areexcluded) where scarcity of in-vivo of acetyl choline therefore as central choline function, namely neurotransmitter .

Therefore, as for objective of this invention , effective novel cyclic amine derivative is offered to the treatment and prevention of disorder (However, various senile dementia ; especially Alzheimer type senile dementia , apoplectic stroke (cerebral hemorrhage , cerebral infarction), attention decrease, language disorder , desire decrease and emotion disorder , description inscription disorder , hallucination -delusion state , conduct fault , Huntington's corea , Pick's disease , late occurrence abnormality which accompany cerebral blood vessel disorder ;encephalitis sequela and the brain characteristic paralysis etc which accompany brain arteriosclerosis , head trauma etc areexcluded) of central nervous system especially as pharmaceutical , manufacturing method of this novel cyclic amine derivative is offered, and it is to offer pharmaceutical which designates that as active ingredient .

{Constitution of Invention and effect}

target compound of this invention cyclic amine derivative which is displayed with next structural formula (I) or is pharmacologically acceptable salt .

Regarding to this invention, pharmacologically acceptable salt , you can list for example hydrochloride , sulfate , hydrobromide , phosphate or other inorganic acid salt , formate , acetate , trifluoroacetate , maleate , tartrate , methane sulfonate , benzenesulfonate , toluene sulfonate or

ルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

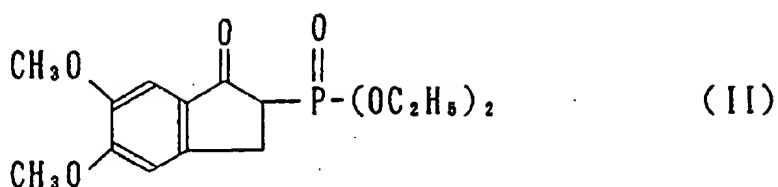
なお、本発明化合物は、不斉炭素を有するので幾何異性体、光学異性体、ジアステレオマーなどが存在しうるが、何れも本発明の範囲に含まれる。

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。

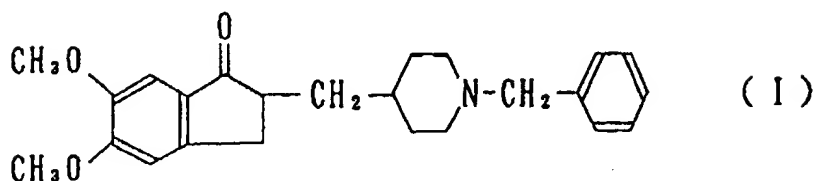
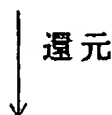
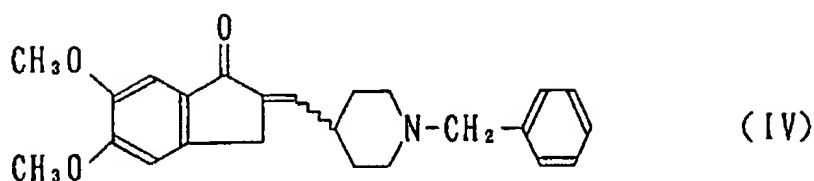
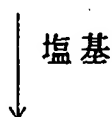
other organic acid salt .

Furthermore, because the compound of this invention has asymmetric carbon , enantiomer , optical isomer , diastereomer etc can exist, but in each case is included in range of this invention .

manufacturing method of the compound of this invention is thought various , but if you express concerning representative method as follows is.

製造方法 A

+



即ち、構造式(II)で表されるホスホナートに構造式(III)で表されるアルデヒド化合物を反応せしめて(wittig 反応)、構造式(IV)で表される化合物を得、次いでこれを接触還元して目的物質の化合物(I)を得ることができる。

Wittig 反応を行う際の触媒としては、例えばナトリウムメチラート(MeONa)、ナトリウムエチラート(EtONa)、t-BuOK、NaHなどを挙げることができ

Namely, you obtain compound which reacting, (wittig reaction), is displayed the aldehyde compound which in phosphonate which is displayed with structural formula (II) is displayed with structural formula (III) with structural formula (IV) catalytic reduction do this nextand can acquire compound (I) of object substance .

Case where Wittig reaction is done for example sodium methylate (MeONa), sodium ethylate (EtONa), t-BuOK, NaH etc can be listed as catalyst .

る。

この際溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)、エーテル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド(DMSO)などを挙げることができる。

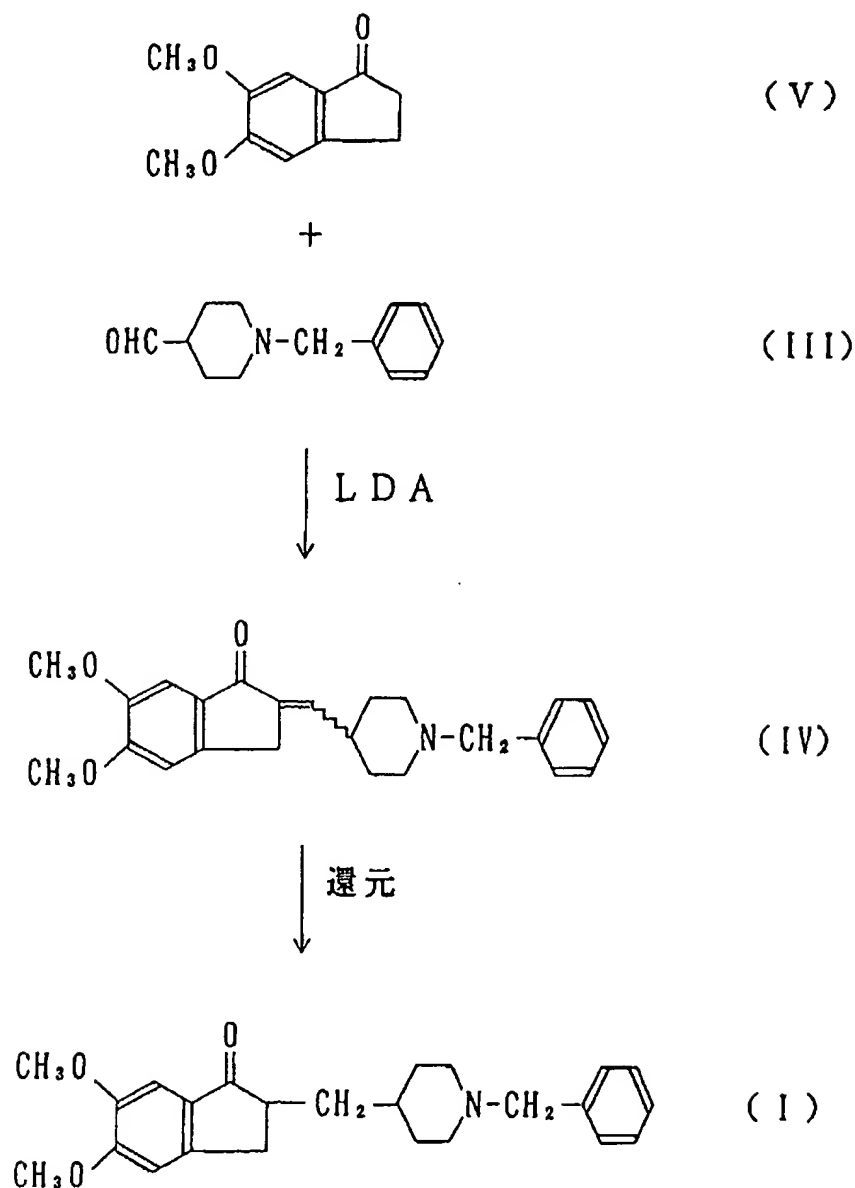
また、反応温度は室温から 100 deg C 程度が好ましい結果を与える。

接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ラニーニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。

this occasion for example tetrahydrofuran (THF), dimethylformamide (DMF), ether , nitromethane , dimethyl sulfoxide (DMSO) etc can belisted as solvent .

In addition, reaction temperature gives result whose 100 deg C extent are desirable from room temperature .

Case where catalytic reduction is done, result whose it is desirable to use for example palladium-carbon , Raney nickel , rhodium carbon etc as catalyst is given.

製造方法 B

即ち、構造式(V)で表される 5,6-ジメトキシ-1-インダノンと構造式(III)で表されるアルデヒド体を、常法によりアルドール縮合を行い、構造式(IV)で表される化合物を得る。

本反応は、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中でジイソプロピルアミンと n-ブチルヘキサン溶液によりリチウムジイソプロピルアミドを生成させ、好ましくは約-80 deg C の温度でこれに上記

Namely, 5 and 6 -dimethoxy -1- indanone where it is displayed with structural formula (V) and the aldehyde which is displayed with structural formula (III), aldol condensation is done with the conventional method , compound which is displayed with structural formula (IV) is obtained.

Forming lithium diisopropyl amide in for example tetrahydrofuran or other solvent with diisopropyl amine and n- butyl hexane solution , 5 and 6-dimethoxy -1- indanone where with temperature of preferably approximately - 80 deg

の構造式(V)で表される 5,6-ジメトキシ-1-インダノンを加える。

次いで構造式(III)で表されるアルデヒド体を加えて常法により反応せしめ、室温まで昇温させることによって脱水させ、エノン体である構造式(IV)で表される化合物を得る。

本反応の別方法として、両者((V)と(III))をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、約 0 deg C にて、例えばナトリウムメチラートなどの塩基を加えて、室温にて反応させることによる方法によっても製造することができる。

上記の製造方法によって得られたエノン体(IV)を前記に示したと同様の方法により還元することにより、構造式(I)で表される化合物を得ることができる。

なお、製造方法 A~B において、出発物質として用いるインダノン類は市販品を用いるか又は以下の方法により製造される。

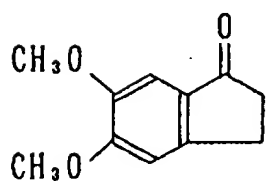
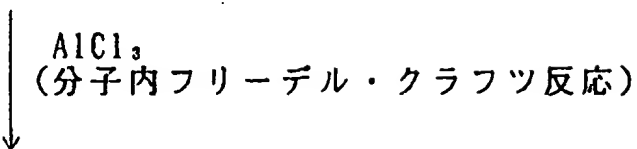
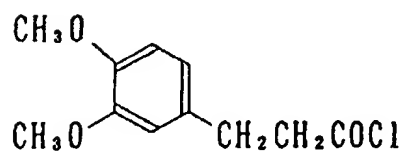
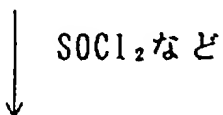
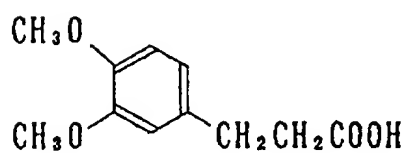
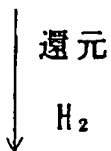
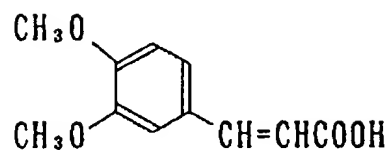
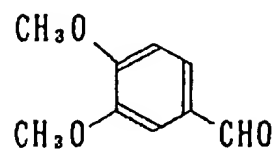
C in this it is displayed with above-mentioned structural formula (V) it adds the this reaction .

Next including aldehyde which is displayed with structural formula (III) reacting with conventional method , to room temperature dehydration doing by fact that the temperature rise it does, you obtain compound which is displayed with structural formula (IV) which is a enone body.

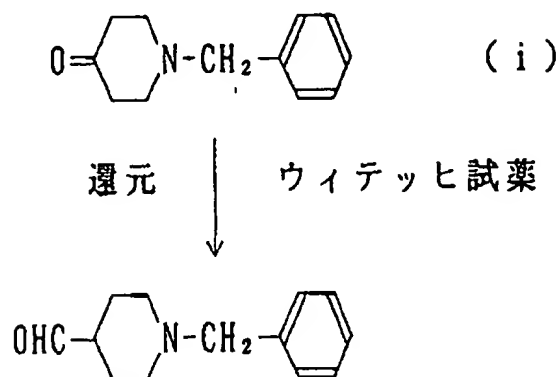
As another method of this reaction , both (V) with it can melt (III) in tetrahydrofuran or other solvent , with approximately 0 deg C, by fact that it reacts with room temperature including for example sodium methylate or other base , it can produce even with method .

That enone body (IV) which is acquired with above-mentioned manufacturing method was shown on description above compound which is displayed with structural formula (I) by reducing with similar method , can be acquired.

Furthermore, indanone which it uses in manufacturing method A~B, as starting substance use commercial product , or are produced by method below.



一方、アルデヒド体は例えば以下の方法により製造することができる。



即ち上記の如く、式(i)で示される化合物を出発物質とし、これを上記の方法によりアルデヒド体とすることにより、目的とする出発物質を得ることができる。

ウィテッヒ試薬としては、例えばメキシメチレントリフェニルホスホランを用いる。

メキシメチレントリフェニルホスホランは、メキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライドとn-ブチリチウムとから、例えばエーテル又はテトラヒドロフラン中で生成させる。

この中にケトン体を加え、酸処理によってアルデヒドを合成することができる。

構造式(I)で示される化合物及びその酸付加塩の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

実験例 1

コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)賦活活性の測定

ラット胎児の脳神経細胞の培養並びに神経細胞中コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性の測定

Hefti¹⁾らの方法に準じてラット胎児の脳神経細胞の培養を行った。

ウイスター系雌性ラット 17 日齢の胎児大脳半球をトリプシン処理した。

細胞数を 2×10^6 個/0.5ml に調整し、同時に被験化合物を添加してマイクロプレートに移し、37 deg C, 5%CO₂-95%O₂ で 7 日間培養した。

マイクロプレート中の培養神経細胞の chAT 活性は Fonnum²⁾の方法に準じて測定した。

On one hand, it can produce aldehyde with method below for example .

Namely as though it is a description above, compound which is shown with Formula (i) is designated as starting substance, starting substance which is made objective by making aldehyde this with above-mentioned method, can be acquired.

As [uitehhi] reagent, for example methoxy methylene triphenyl phosphorane is used.

From methoxy methylene triphenyl phosphonium chloride and n- butyl lithium, it forms methoxy methylene triphenyl phosphorane, in for example ether or the tetrahydrofuran.

In this aldehyde can be synthesized with acid treatment including the ketone.

In order to show usefulness of compound and its acid addition salt which are shown with structural formula (I), pharmacological test result is explained below.

Working Example 1

Measurement of choline acetyl transferase (ChAT) activation activity

culture of cerebral nerve cell of rat embryo and measurement of choline acetyl transferase (ChAT) activity in nerve cell

culture of cerebral nerve cell of rat embryo was done according to method of Hefti¹⁾ and others.

embryo cerebrum hemisphere of Wistar female rat 17 day instar was done trypsin treatment.

2×10^6 / you adjusted cell count 0.5 ml, added compound being tested simultaneously and moved to microplate, 7 day culture did with 37 deg C, 5%CO₂*95%O₂.

It measured chAT activity of culture nerve cell in microplate according to method of Fonnum²⁾.

神経細胞培養液に ^{14}C -Acetyl Coenzyme A を加えて 1 時間反応させ、生成した ^{14}C -Acetyl-choline をテトラフェニルボロン存在下トルエンにて抽出し、液体シンチレーションカウンターにて測定し、ChAT 活性を求めた。

検体の ChAT 賦活作用はコントロール%で表した。

結果を表 1 に示す。

1) F.Hefti, J.Haytikka, F.Eekenestein, H.Gnahn, R.Heuman and M.Schwab, Neuroscience, 14, 55-68 (1985)

2) F.Fonnum: J. Neurochem., 24, 407-409 (1975)

1 hour reacting to nerve cell culture fluid including ^{14}C -Acetyl Coenzyme A, under tetra phenyl boron existing it extracted ^{14}C -Acetyl-choline which it forms with toluene, measured with liquid scintillation counter, sought ChAT activity.

As for ChAT activation action of test agent control % with you displayed.

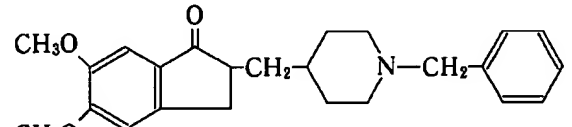
Result is shown in Table 1.

1) F.Hefti, J.Haytikka, F.Eekenestein, H.Gnahn, R.Heuman and M.Schwab, Neuroscience, 14, 55-68 (1985)

2) F.Fonnum: J. Neurochem., 24, 407-409 (1975)

表

1

化 合 物	コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)賦活活性	
	Conc.	% of Cont.
	10^{-7}M	96
	10^{-8}M	114*
	10^{-6}M	118**

上記の薬理実験例から強力なコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有していることが明らかとされた。

本発明化合物(I)は、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有し、主作用-副作用巾が大きいこと、作用持続が長いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤上有利であること、及び生体利用率が優れ、first pass effectを受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用に基づく化合物を有効成分とする新規な医薬を提供するにある。

なお、本発明化合物について、ラットにおける毒性試験を行ったところ、約 100mg/kg 以上で重篤な毒性を示さなかった。

本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用が有効な疾患(ただし、各種老人性痴呆症;特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中(脳出血、脳梗塞)、脳動脈硬化症、頭部外

It made clear that it has possessed strong choline acetyl transferase activation action from the above-mentioned pharmacological example.

the compound of this invention (I) has choline acetyl transferase activation action which is superior, main action-side effect width is large, action persistent is long, water solubility is high, at same time with quite stable compound, on formulation profitable, and the organism use ratio is superior, is difficult to receive first pass effect, it has possessed or other feature where at same time also migration behavior inside the brain is good.

Therefore, objective of this invention is to offer novel pharmaceutical which designates compound which is based on choline acetyl transferase activation action as active ingredient.

Furthermore, when toxicity test in rat concerning the compound of this invention, was done, severe toxicity was not shown with approximately 100 mg/kg or more.

As for the compound of this invention, choline acetyl transferase activation action is effective to effective disorder (However, various senile dementia; especially Alzheimer type senile dementia, apoplectic stroke (cerebral

傷などに伴う脳血管障害;脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚-妄想状態、行動異常、ハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発性異常症を除く)に有効である。

本発明化合物のコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用がこれらの疾患に有効なのは、上記の作用により脳内のアセチルコリンが増量されることに基づくものと考えられる。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与されるが、通常は静脈内、皮下、筋肉内など注射剤、坐薬若しくは舌下錠などの非経口投与により投与される。

投与量は、症状の程度;患者の年齢、性別、体重、感受性差;投与方法;投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類;有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり約 0.1~300mg、好ましくは約 1~100mg であり、これを通常 1 日 1~4 回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要なにより pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。

その際必要により常法により凍結乾燥物とすることも可能である。

懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

hemorrhage, cerebral infarction), attention decrease, language disorder, desire decrease and emotion disorder, description inscription disorder, hallucination-delusion state, conduct fault, Huntington's corea, Pick's disease, late occurrence abnormality which accompany cerebral blood vessel disorder;encephalitis sequela and the brain characteristic paralysis etc which accompany brain arteriosclerosis, head trauma etc areexcluded).

As for effective, acetyl choline inside brain you can think choline acetyl transferase activation action of the compound of this invention thing which is based on increased weight being donein these disorder with above-mentioned action.

When the compound of this invention you use, as these pharmaceutical it is prescribed by oral dosage or parenteral administration, but usually it is prescribed injectable, suppository or sublingual tablet or other parenteral administration such as intravenous, subcutaneous, intramuscular by.

dose differs in types etc of property, preparation, types;active ingredient of time, spacing, pharmaceutical formulation of age, gender, body weight, sensitivity difference;administration method; dosage of extent;patient of disease, especially is not limited. With normal adult per 1 day approximately 0.1 - 300 mg, preferably approximately 1 - 100 mg, being able to boil in usually 1 day 1~4 times, it prescribes this.

In order formulating to do the compound of this invention, it makes injectable, suppository, sublingual tablet, tablets, capsules or other drug form with conventional method in technical field of formulation.

When injectable is manufactured, it adds pH adjustment agent, buffer, suspending agent, solubilizer, stabilizer, isotonic agent, preservative etc in accordancewith necessary for main agent, it makes vein, subcutaneous, intramuscular injection agent with conventional method.

At that occasion also it is possible to make lyophilizate, with conventional method in accordance with necessary.

If example as suspension is listed, for example methylcellulose, polysorbate 80, hydroxyethyl cellulose, gum arabic, traganth powder, sodium carboxymethylcellulose, polyoxyethylene sorbitan monolaurate etc can be listed.

As solubilizer, for example polyoxyethylene hydrogenated castor oil, polysorbate 80, nicotinic acid amide, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, tuna goal, castor oil fatty acid ethyl ester etc can be listed.

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

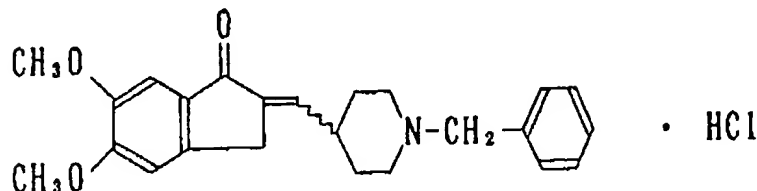
〔実施例〕

以下に実施例に従って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものでないことはいうまでもない。

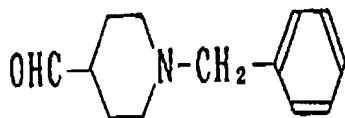
なお、下記の実施例において、NMR の値はすべてフリー体での測定値を示す。

製造例 1

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデンル]メチルピペリジン・塩酸塩



(a) 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒドの合成



メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド 26.0g を無水エーテル 200ml に懸濁させ、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液を室温にて滴下した。

室温にて 30 分間攪拌した後、0 deg C に冷却し、1-ベンジル-4-ピペリドン 14.35g の無水エーテル 30ml 溶液を加えた。

室温にて 3 時間攪拌した後不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。

これをエーテルに溶解し、1N 塩酸にて抽出した。

さらに水酸化ナトリウム水溶液にて pH12 とした後、塩化メチレンにて抽出した。

硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、油状

In addition as stabilizer, for example sodium sulfite, sodium metasulfite, ether etc, can list for example methyl p-hydroxybenzoate, ethyl p-hydroxybenzoate, sorbic acid, phenol, cresol, chloro cresol etc as the preservative.

〔Working Example 〕

Following to Working Example below, furthermore you explain this invention concretely, but as for without being something where technical scope of this invention is limited in range of these Working Example it is not necessary today.

Furthermore, value of nmr shows measured value with all free compound in the below-mentioned Working Example.

Production Example 1

1-benzyl-4-[(5 and 6-dimethoxy-1-indanone)-2-ylidene]methylpiperidine *hydrochloride

(a) 1-benzyl-4-piperidine carbaldehyde synthesis

Suspension designating methoxy methylene triphenyl phosphonium chloride 26.0g as anhydride ether 200ml, it dripped 1.6 M n-butyl lithium hexane solution with room temperature.

With room temperature 30 min after agitating, it cooled in 0 deg C, 1-benzyl-4-piperidone 14.35g added anhydride ether 30ml solution.

3 hours after agitating, insoluble matter was filtered with room temperature, the filtrate was done vacuum concentration.

It melted this in ether, extracted with 1 N hydrochloric acid.

Furthermore after making pH 12 with sodium hydroxide water solution, it extracted with methylene chloride.

After drying, vacuum concentration it did with magnesium sulfate, it refined residue which is acquired with silica gel

物質 5.50g(収率 33%)を得た。

これをメタノール 40ml に溶解し、1N 塩酸 40ml を加えた。

3 時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残渣を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にて pH12 とし、塩化メチレンにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物 2.77g(収率 54%)を油状物質とした得た。

・分子式;C₁₃H₁₇NO

・ ¹H-NMR(CDCl₃) δ ;1.40~2.40(7H,m) 、 2.78(2H,dt)、

3.45(2H,s)、7.20(5H,s)、9.51(1H,d)

(b)1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水 THF 10ml 中にジイソプロピルアミン 2.05ml を加え、さらに 0 deg C にて 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 9.12ml を加えた。

0 deg C にて 10 分撹拌した後、-78 deg C まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.55g の無水 THF 30ml 溶液とヘキサメチルホスホルアミド 2.31ml を加えた。

-78 deg C にて 15 分撹拌した後、(a)で得た 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド 2.70g の無水 THF 30ml 溶液を加えた。

室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて 2 時間撹拌した後、1%塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。

水層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。

硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム(塩化メチレン:メタノール=500:1~100:1)にて精製した。

溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。

これを塩化メチレン-IPE から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 3.40g(収率 62%)を得

column , acquired oil 5.50g (yield 33%) .

This was melted in methanol 40ml , 1 Nhydrochloric acid 40ml was added.

3 hours heating and refluxing after doing, vacuum concentration it did, in water after meltingdesignated residue as pH 12 with sodium hydroxide water solution , extracted with the methylene chloride .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate , vacuum concentration didand it refined residue which is acquired with silica gel column , designated title compound 2.77g (yield 54%) as oil it acquired.

* molecular formula ;C₁₃H₁₇NO

* ¹H-nmr (CDCl₃) ;de; 1.40 - 2.40 (7 H, m) , 2.78 (2 H, dt) ,

3.45 (2 H, s) 7.20 (5 H, s) , 9.51 (1 H, d)

(b) 1 -benzyl -4- synthesis of { (5 and 6 -dimethoxy -1-indanone) - 2 - [irideniru] } methyl piperidine *hydrochloride

It reacted this under argon atmosphere .

In anhydrous THF 10ml furthermore 1.6 Mn -butyl lithium hexane solution 9.12ml were added with 0 deg C including diisopropyl amine 2.05ml .

With 0 deg C 10 min after agitating, - it cooled to 78 deg C, 5 and6 -dimethoxy -1- indanone 2.55g added anhydrous THF 30ml solution and hexamethyl phosphoramid 2.31 ml .

- 15 min after agitating, 1 -benzyl -4- piperidine carbaldehyde 2.70g where it acquires with (a) the anhydrous THF 30ml solution was added with 78 deg C.

temperature rise it did gradually to room temperature , it separated organic layer furthermore 2 hours after agitating, including 1% ammonium chloride aqueous solution with the room temperature .

water layer was extracted with ethylacetate , furthermore organic layer which isadjusted was washed with saturated saline .

After drying, vacuum concentration it did with magnesium sulfate , it refined residue which is acquired with silica gel column (methylene chloride :methanol =500:1~100:1) .

After vacuum concentration doing eluate , it melted residue in methylene chloride ,furthermore vacuum concentration doing including 10% hydrochloric acid -ethylacetate solution , it acquired the crystal .

recrystallization it did this from methylene chloride -IPE, it acquired title compound 3.40g (yield 62%) whichpossesses

た。

following property .

・融点(°C);237~238(分解)		
* melting point (*); 237 - 238 (Disassembly)		
・元素分析値;C ₂₄ H ₂₇ NO ₃ ・HCl として C H N		
* As elemental analysis values ;C ₂₄ H ₂₇ NO ₃ *HCl CHN		
理論値(%) 69.64 6.82		3.38
theoretical value (%) 69.646. 82		3. 38
実測値(%) 69.51 6.78		3.30
actual measured value (%) 69.516. 78		3. 30
実施例1		
Working Example 1		



ノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩

non) -2- yl *methyl piperidine *hydrochloride

製造例1で得られた1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン 0.40g を THF 16ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 0.04g を加えた。

室温常圧にて6時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。

この残渣をシリカゲルカラム(塩化メチレン:メタノール=50:1)にて精製し、溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。

これをエタノール-IPE から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 0.36g(収率 82%)を得た。

1-benzyl -4- where it acquires with Production Example 1 { (5 and 6-dimethoxy -1- indanone) - 2 - [irideniru] } methyl piperidine 0.40g was melted in THF 16ml , 10% palladium -carbon 0.04g was added.

6 hours hydrogenated after doing, catalyst was filtered with room temperature ambient pressure , filtrate was done vacuum concentration .

It refined this residue with silica gel column (methylene chloride :methanol =50:1) , after vacuum concentration doing the eluate , it melted residue in methylene chloride , furthermore vacuum concentration doingincluding 10% hydrochloric acid -ethylacetate solution , it acquired crystal .

recrystallization it did this from ethanol -IPE, it acquired title compound 0.36g (yield 82%) whichpossesses following property .

・融点(°C);211~212(分解)		
---------------------	--	--

* melting point (*); 211 - 212 (Disassembly)		
・元素分析値;C ₂₄ H ₂₉ NO ₃ ・HCl として C H N		
* As elemental analysis values ;C ₂₄ H ₂₉ NO ₃ *HCl CHN		
理論値(%) 69.30 7.27		3.37
theoretical value (%) 69.307. 27		3. 37
実測値(%) 69.33 7.15		3.22
actual measured value (%) 69.337. 15		3. 22

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.